



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO

REC'D 09 NOV 2004

WIPO

PCT

PCT/EP2004/008207

28 OCT 2004



Oficina Española
de Patentes y Marcas

BEST AVAILABLE COPY

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301747, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 24 de de Julio de 2003

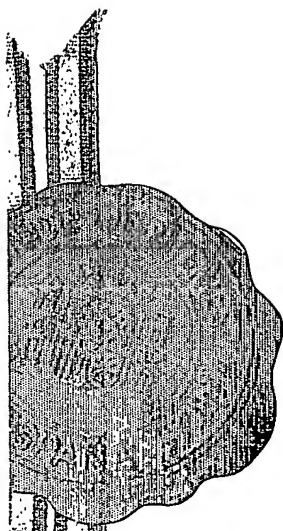
Madrid, 14 de Octubre de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200301747

03 JUL 24 -9 :51

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

28

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL
FERRER INTERNACIONAL, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

A08041162

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO GRAN VIA CARLOS III, 94

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL 08028

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

1/4 ANGLADA BURNIOL

2/4 PALOMER BENET

NOMBRE

LUIS
ALBERT

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA
ESPAÑOLA

CÓDIGO

PAÍS
ES
ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☐ INVENC. LABORAL

☒ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS

11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

FECHA

FECHA

4) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

5) AGENTE / REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENESSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

IVANTO VILLAR, ALICIA (0572-X)

JUAN RAMON JIMENEZ, 22. 28036 MADRID.

6) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN N° DE PÁGINAS: 43

☒ N° DE REIVINDICACIONES: 9

☐ DIBUJOS, N° DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS N° DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☒ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: Documento cesión derechos

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, o los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

O. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

rmacion@oepm.es

w.oepm.es

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301741

FECHA DE PRESENTACIÓN

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES:	APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL	NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME
(7) INVENTORES:	APELLIDOS		NOMBRE		NACIONALIDAD		
3/4 PRINCEP MOTA			MARTA		ESPAÑOLA		
4/4 GUGLIETTA			ANTONIO		ITALIANA		
(12) EXPOSICIONES OFICIALES:	LUGAR				FECHA		
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO		FECHA			
PAÍS DE ORIGEN							



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301747

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS

Consiste en nuevas 3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas, así como su preparación, sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P 2000301747

21

NÚMERO DE SOLICITUD

31

NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32

FECHA

33

PAÍS

22

FECHA DE PRESENTACIÓN

24 JUL. 2003

62

PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71

SOLICITANTE (S)

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

DOMICILIO Gran Vía Carlos III, 94. 08028 BARCELONA

NACIONALIDAD Española

72

INVENTOR (ES) Luis Anglada Burniol, Albert Palomer Benet, Marta Princep Mota y Antonio Guglietta

51

Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54

TÍTULO DE LA INVENCION

3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y
COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS

57

RESUMEN

3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS

Consiste en nuevas 3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas, así como su preparación, sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.

**3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y
COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS**

5 Sector de la técnica

Esta invención se encuadra en el sector técnico de agentes con afinidad sobre el receptor GABA-A, más concretamente en el relativo a las pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

10

Estado de la técnica

El receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico_A) es una proteína de estructura pentamérica que forma un canal iónico de membrana. Está implicado en la regulación de la sedación, la ansiedad, la tensión muscular, la actividad epileptogénica y las funciones de la memoria. Estas acciones se deben a subunidades definidas de dicho receptor, principalmente la $\alpha 1$ y la $\alpha 2$.

20

La sedación es modulada por la subunidad $\alpha 1$. Así, la acción sedante e hipnótica del Zolpidem es mediada por los receptores $\alpha 1$ *in vivo*, por los que tiene gran afinidad. Análogamente, la acción hipnótica del Zaleplón está mediada también por los receptores $\alpha 1$.

25

La acción ansiolítica del Diazepam está mediada por el aumento de la transmisión GABAérgica en una población de neuronas que expresan a los receptores $\alpha 2$. Esto indica que los receptores $\alpha 2$ son dianas altamente específicas para el tratamiento de la ansiedad.

30

La relajación muscular en el Diazepam está mediada principalmente por los receptores $\alpha 2$, dado que estos receptores exhiben una expresión altamente específica en la médula espinal.

5

El efecto anticonvulsivo del Diazepam se debe parcialmente a los receptores $\alpha 1$. En el Diazepam, compuesto que disminuye la memoria, la amnesia anterógrada está mediada por los receptores $\alpha 1$.

10

El receptor GABA-A y sus subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ han sido revisados ampliamente por H. Möhler et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 300, 2-8, 2002); H. Möhler et al. (Curr. Opin. Pharmacol., 1, 22-25, 2001); U. Rudolph et al. (Nature, 401, 796-800, 1999); y D. J. Nutt et al. (Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001).

15

20

El Diazepam y otras benzodiazepinas clásicas se usan ampliamente como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes musculares, con efectos secundarios que incluyen la amnesia anterógrada, la disminución de la actividad motora y la potenciación de los efectos del etanol.

25

En este contexto, los compuestos de la presente invención son ligandos de las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A con aplicación clínica en las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, en la ansiedad y en la epilepsia.

30

El insomnio es una enfermedad altamente prevalente. En su forma crónica afecta a un 10% de la población, alcanzando

un 30% cuando además se contabiliza el insomnio transitorio. Se considera insomnio la dificultad en quedarse dormido o en mantener el sueño, asociándose con importantes efectos al día siguiente como cansancio, falta de energía, baja concentración e irritabilidad. El impacto social y sanitario de esta dolencia es importante con evidentes repercusiones socioeconómicas.

Los tratamientos farmacológicos utilizados fueron en primer lugar los barbitúricos y el hidrato de cloral, presentando numerosos efectos adversos reconocidos (toxicidad por sobredosis, inducción metabólica, dependencia y tolerancia elevadas) además de afectar la arquitectura del sueño disminuyendo sobre todo la duración y el número de episodios de sueño REM. Posteriormente, las benzodiazepinas supusieron un importante avance terapéutico, con menor toxicidad pero siguieron presentando problemas graves de dependencia, relajación muscular, amnesia y fenómenos de rebote del insomnio al retirar la medicación.

La última aproximación terapéutica reconocida ha sido la introducción de los compuestos hipnóticos no-benzodiazepínicos como las pirrolo[3,4-b]pirazinas (Zopiclone), las imidazo[1,2-a]piridinas (Zolpidem) y por último las pirazolo[1,5-a]pirimidinas (Zaleplón). Posteriormente, han entrado en desarrollo dos nuevas pirazolo[1,5-a]pirimidinas, el Indiplón y el Ocinaplón, este último con acción más bien ansiolítica. Todos estos compuestos presentan una rápida inducción del sueño, tienen menores efectos al día después, menor potencial de abuso y menor fenómeno de rebote que las benzodiazepinas. El mecanismo de acción de estos compuestos es la activación alostérica del receptor GABA-A mediante su unión al sitio

de unión de las benzodiazepinas (C. F. P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). En tanto que las benzodiazepinas son ligandos inespecíficos en el sitio de unión del receptor GABA-A, Zolpidem y Zaleplón muestran una mayor selectividad por la subunidad $\alpha 1$. A pesar de ello siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

En los documentos de patente US 4.626.538, US 6.399.621 y EP 129.847 se proponen pirazolo[1,5-a]pirimidinas hipnóticas. Estas patentes corresponden al Zaleplón; al Indiplón y al Ocinaplón respectivamente.

La investigación de nuevos compuestos activos para el tratamiento del insomnio responde a una necesidad sanitaria primordial porque incluso los hipnóticos de reciente introducción en terapéutica siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

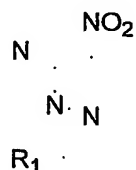
Es por tanto deseable la obtención de nuevos hipnóticos con menor riesgo de efectos secundarios.

Para ello, la presente invención se centra en nuevas 3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas activas frente al receptor GABA-A y en concreto frente a las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A. Son ejemplos no limitativos de dichas enfermedades, las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la

ansiedad y la epilepsia. Son ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención todas aquellas enfermedades o situaciones en que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, de la sedación o de la relajación muscular.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a las nuevas 3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas de fórmula general (I):

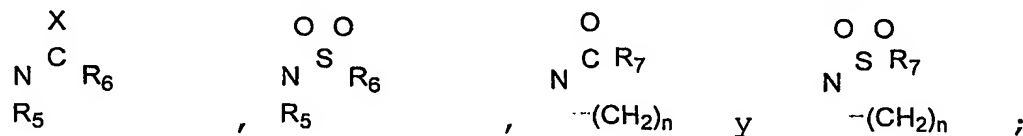


(I)

donde

R_1 se selecciona entre fenil, piridil, pirimidinil, triazinil, N-óxido-piridil, tienil, furanil, tiazolil y oxazolil, estando cada R_1 opcionalmente sustituido con un grupo R_2 ;

R_2 se selecciona entre alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$), alquenil($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinil($\text{C}_2\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), CF_3 , CN, $\text{SO}_2\text{-R}_3$, NO_2 , NH-R_3 , NR_3R_4 , COR_5 , CO-NHR_5 , COOR_5 ,



R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$), aril y heteroaril;

R_5 se selecciona entre hidrógeno, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenil($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinil($\text{C}_2\text{-C}_6$) y cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$);

R_6 se selecciona entre alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{N(dialquil}(\text{C}_1\text{-C}_6))$,

alquil(C₁-C₆)-O-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NH-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-N(dialquil(C₁-C₆)), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆),
 5 cicloalquil(C₃-C₆), aril y heteroaril sustituido o no;

R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆), CF₃, CN, CO-R₉ y SO₂-R₉;

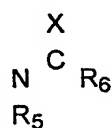
R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido y heteroaril sustituido o no;

10 X es O, S o NR₈; y

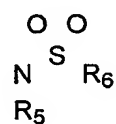
n es un entero de 0 a 3 inclusive;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

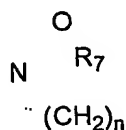
15 Preferentemente la presente invención se refiere a las nuevas pirazolo[1,5-a]pirimidinas de fórmula (I) donde R₁ es (i), (ii), (iii), (iv):



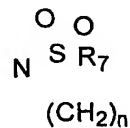
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

;

fenil, 2-trifluorometilfenil, 3-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, furan-2-il, tiofen-2-il, piridin-2-il,
 20 piridin-3-il y piridin-4-il.

Más preferentemente, en (i) y (ii) R₅ se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-

propinil; y R_6 se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil; en (iii) y (iv) R_7 es hidrógeno y n es 1; cuando X es NR_8 , R_8 se selecciona entre hidrógeno, metil y CN.

5

El término sales farmacéuticamente aceptables, según se utiliza aquí, incluye cualquier sal tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como el bromhídrico, el clorhídrico, el fosfórico, el nítrico, el sulfúrico, el acético, el adípico, el aspártico, el bencenosulfónico, el benzoico, el cítrico, el etansulfónico, el fórmico, el fumárico, el glutámico, el láctico, el maleico, el málico, el malónico, el mandélico, el metansulfónico, el 1,5-naftalendisulfónico, el oxálico, el piválico, el propiónico, el p-toluensulfónico, el succínico, el tartárico y similares.

Son compuestos preferidos de la presente invención los siguientes:

N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida;

N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-acetamida;

N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(2-propinil)-acetamida;

3-nitro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-(2-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

- 3-nitro-7-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-nitro-7-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 5 7-furan-2-il-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-nitro-7-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-Nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 10 N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida;
 N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
 N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida;
 15 N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida;
 N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
 20 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida;
 N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
 N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida;
 25 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida;
 N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida;
 30 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida;
 N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida; y

1-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-
pirrolidin-2-ona.

5 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un
procedimiento para la obtención de los compuestos de
fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método
para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la
modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende
administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un
compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente
aceptables.

15 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método
para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la
modulación de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA-A en un
mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una
cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus
20 sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método
para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la
modulación de la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A en un
25 mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una
cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus
sales farmacéuticamente aceptables.

30 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método
para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un
mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una
cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus
sales farmacéuticamente aceptables.



Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

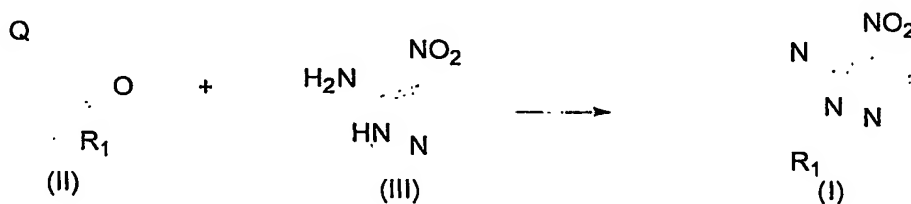
Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho

mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse según la reacción del Esquema 1

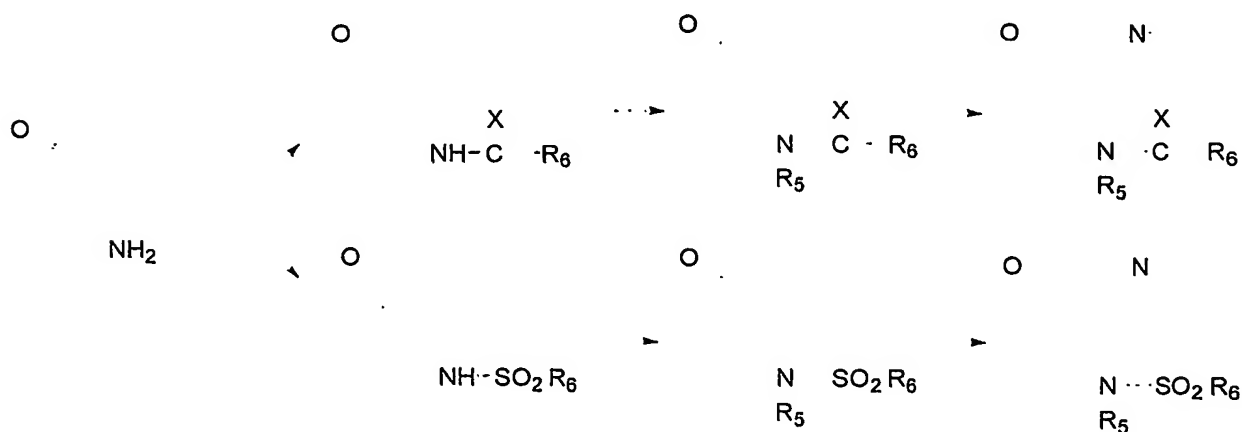


Esquema 1

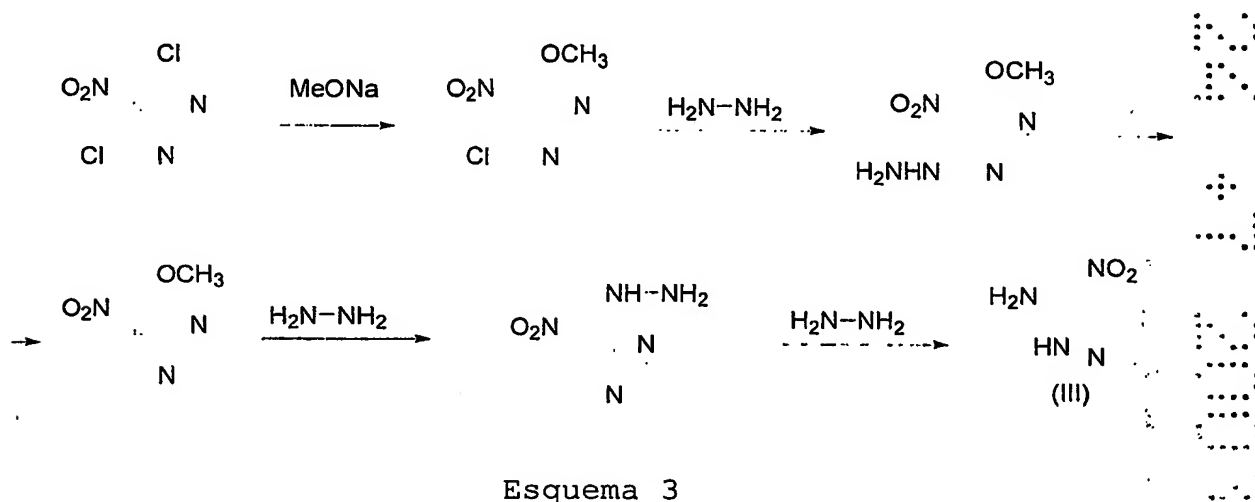
donde R_1 tiene los valores indicados anteriormente y Q es un grupo saliente adecuado como dimetilamino, metiltio o metoxi. La reacción entre la 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III) y la 1-(aril) o (heteroaril)-2-propen-1-ona (II) adecuadamente sustituida se lleva a cabo en un disolvente prótico o aprótico polar inerte tal como ácido acético glacial, etanol, metanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre 50° y 130°C. El tiempo de reacción es de varias horas,

transcurridas las cuales se elimina el disolvente y se reparte el residuo obtenido entre una disolución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano. El crudo resultante de evaporar a sequedad la fase orgánica puede purificarse por uno de los siguientes métodos: a) Cromatografía sobre silica gel utilizando acetato de etilo o diclorometano/metanol como eluyente; b) Cristalización en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, etanol, metanol, etc).

El intermedio de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino puede obtenerse por reacción entre la correspondiente acetofenona y el dimetil acetal de la *N,N*-dimetilformamida o el reactivo de Brederick (*tert*-butoxibis(dimetilamino) metano) según describen J.M. Domagala et al (J. Heterocyclic Chem., 26(4), 1147-58, 1989); y K. Sawada et al (Chem. Pharm. Bull., 49(7), 799-813, 2001). Específicamente, cuando R_1 corresponde a un grupo arilo sustituido, la secuencia de reacciones para obtener el intermedio de fórmula (II) se muestra en el Esquema 2, teniendo los grupos R_5 y R_6 los significados indicados anteriormente.



El intermedio 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III) se obtiene según describen M. E. C. Biffin et al. (J. Chem. Soc (C) 2159-2162, 1968); M. E. C. Biffin et al. (Aust. J. Chem. 26, 1041-1047, 1967); y M. E. C. Biffin et al. (Tetrahedron Lett., 21, 2029-2031, 1967), siguiendo la secuencia de reacciones del Esquema 3.



A partir de los compuestos de fórmula general (I) es posible la obtención de sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con los ácidos correspondientes.

Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la presente invención presentan una relevante afinidad por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A, según se demuestra en las Tablas 1 y 2. Estos resultados *in vitro* se han corroborado en las pruebas de sedación-hipnosis *in vivo*, cuyos resultados se recogen en la Tabla 3.

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención manifiestan sorprendentemente unas actividades farmacológicas tanto *in vitro* como *in vivo*

análogas o superiores a los compuestos del estado de la técnica. Todos estos resultados apoyan su uso en todas aquellas enfermedades o situaciones moduladas por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A en las que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, una inducción de la sedación o una inducción de la relajación muscular.

La determinación de las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se ha efectuado de la manera siguiente.

(a) Ensayos de unión a ligando. Determinación de la afinidad de los compuestos por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A.

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de peso comprendido entre 200-250 g en el momento del experimento. Tras decapitación del animal, el cerebelo (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad $\alpha 1$ del receptor del GABA-A) y la médula espinal (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad $\alpha 2$ del receptor del GABA-A) fueron extraídos. La preparación de las membranas se realizó según el método descrito por J. Laméh et al. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000). Los tejidos, una vez pesados, se suspendieron en tampón tris·HCl 50 mM pH 7.7 en una relación 1:40 (P/V) y fueron homogeneizados. A continuación, se centrifugaron a 20000 g durante 10 min a 7°C. El pellet obtenido se resuspendió en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet final obtenido se resuspendió en el mínimo volumen y se guardó durante la noche congelado a -80°C. Al

día siguiente, se repitió el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (P/V).

Para estudiar la afinidad de los compuestos se realizaron ensayos de competición utilizando como ligando marcado flumazenilo. Los ensayos se realizaron según los métodos

descritos por S. Arbilla et al. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); e Y. Wu et al. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995). Se incubaron las membranas que contienen

los receptores objetos de estudio, el flumazenilo marcado radiactivamente a una concentración final de 1 nM, y concentraciones crecientes de la entidad química a estudiar, en un volumen total de 500 µl en tampón de ensayo Tris·HCl 50 mM pH 7.4. En paralelo, se incubaron las

membranas únicamente con el flumazenilo marcado (totales, 100% unión) y en presencia de una concentración elevada de flumazenilo sin marcar (inespecífico, estimación del % de unión inespecífica del ligando marcado). Las reacciones se

iniciaron al añadir el ligando marcado y se incubaron durante 60 minutos a una temperatura de 0°C. Al finalizar el periodo de incubación, los tubos se filtraron utilizando un harvester Brandel modelo M-48R, y se lavaron tres veces con tampón de ensayo frío. El harvester contiene un filtro GF/B en el cual quedan retenidas las membranas con los

receptores y el ligando marcado que se ha unido a éstos.

Los filtros son retirados y se dejan secar. Una vez secos, se cortan, se introducen en viales y se les añade líquido de centelleo dejándose durante toda la noche en agitación hasta el día siguiente que se pondrán a contar. Para el conteo se utilizó un contador de centelleo Packard modelo Tricarb.

Para el análisis de los resultados se calculó el % de unión específica para cada concentración del compuesto a estudiar según:

$$\% \text{ unión específica} = (X-I/T-I) * 100$$

donde,

X: cantidad de ligando unido para cada concentración del compuesto.

5 T: totales, cantidad máxima unida del ligando marcado.

I: inespecífico, cantidad de ligando marcado unido de forma inespecífica, independiente del receptor de estudio.

10 Cada concentración de compuesto se ensayó por duplicado y con el valor medio se obtuvieron los valores experimentales de % de unión específica representándose frente a la concentración de compuesto. Los valores así obtenidos se ajustaron a una ecuación para ensayos de competición (SigmaPlot, SPSS Inc.) calculándose el valor de la CI_{50} (concentración del compuesto que inhibe el 50% de la unión específica). A partir de los valores de CI_{50} se calcularon las K_i (constantes de inhibición) según la fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22(23), 3099-3108, 1973). Los resultados de estas pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

20

Tabla 1. Afinidad por la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA-A

Compuesto	K_i (nM)
Ejemplo 1	88.6
Ejemplo 2	96.8
Ejemplo 3	110.0
Ejemplo 5	38.6
Ejemplo 8	623.0
Ejemplo 15	11.1
Ejemplo 18	28.3
Ejemplo 25	101.7
Zaleplón	198.9

Tabla 2 Afinidad por la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A

Compuesto	K_i (nM)
Ejemplo 1	499.6
Ejemplo 2	711.4
Ejemplo 3	680.4
Ejemplo 5	111.8
Ejemplo 15	295.8
Ejemplo 18	988.7
Ejemplo 25	764.1
Zaleplón	1302.5

(b) Determinación de la actividad predictiva de sedación-hipnosis *in vivo*.

Los efectos *in vivo* de estos compuestos fueron evaluados mediante una prueba predictiva de sedación-hipnosis en ratón (D. J. Sanger et al., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel et al., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Se utilizaron grupos de 5 a 8 ratones macho CD1 de 22 a 26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuestos se administraron, en suspensión en agar al 0.25% con una gota de Tween 80, por vía intraperitoneal en dosis únicas equimoleculares y a un volumen de administración de 10 ml/Kg. Los animales control recibieron sólo vehículo. Se cuantificó, mediante un Actisystem DAS16 (Panlab SL), el desplazamiento (número de contajes) realizado por los animales durante 30 min, en intervalos de 5 min, tras la administración de los compuestos. Se calculó el porcentaje de inhibición del desplazamiento de los animales tratados respecto a los animales control despreciando los primeros 5 min. Los resultados de esta prueba se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Determinación de la sedación-hipnosis en ratón.

Compuesto	% inhibición actividad motora
Ejemplo 1	77.25
Ejemplo 2	77.25
Ejemplo 3	61.68
Ejemplo 5	79.06
Ejemplo 8	69.08
Ejemplo 18	68.55
Ejemplo 25	61.06
Zaleplón	47.17

5 Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida

10

0.52 g (4.06 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 1.057 g (4.06 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-acetamida disueltos en 40 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 40 ml de diclorometano y 20 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 20 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de

15

20

una coloración amarillenta que pesa 225 mg (R= 17%) correspondiente a la N-Etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida., m.p. 176°-178°C

5 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.94 (3H, s), 3.82 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).
10 HPLC = 96.5%

Ejemplo 2: N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida

15 0.074 g (0.58 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.160 g (0.58 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-acetamida disueltos en 15 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina
20 por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 20 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10
25 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 37 mg (R= 29%) en forma de un sólido blanco amarillento que
30 corresponde a la N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.95 (3H, s), 3.35 (3H, s), 7.30 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.5 (1H, d J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 4.4 Hz).

5 MS (ES) m/z = 312 (MH+)
HPLC = 93%

Ejemplo 3: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-acetamida

10

0.051 g (0.4 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.1 g (0.4 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-acetamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 39 mg (R = 20%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-acetamida.

15

20

25

30

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.51 (2H, m), 1.87 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.39 (1H, d J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.87 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 4.4 Hz).

HPLC = 80%

Ejemplo 4: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida

0.067 g (0.52 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 5 0.150 g (0.52 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-acetamida disueltos
 en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo
 durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se
 elimina por destilación a presión reducida y sobre el
 10 residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml
 de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las
 dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de
 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5
 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
 15 La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un
 aceite que se cromatografía sobre silica gel utilizando
 diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 35 mg
 (R= 19%) en forma de un sólido blanco amarillento que
 corresponde a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-
 20 a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 0.82 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.25
 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 7.6
 Hz), 7.27 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.4 (1H, d, J= 8 Hz), 7.62
 25 (1H, t, J= 8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, J= 8 Hz),
 8.73 (1H, s), 8.93 (1H, d, J= 4.4 Hz).
 MS (ES) m/z = 354 (MH⁺)
 HPLC = 83%

Ejemplo 5: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(2-propinil)-acetamida

0.079 g (0.62 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 0.168 g (0.62 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
 propenil]fenil]-N-(2-propinil)-acetamida disueltos en 13 ml
 de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8
 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina
 por destilación a presión reducida y sobre el residuo
 resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de
 disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las
 dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de
 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10
 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
 La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un
 aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de
 coloración amarillenta que pesa 58 mg (R= 28%)
 correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-
 a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(2-propinil)-acetamida

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.98 (3H, s), 2.25 (1H, s), 2.25
 (2H, s) 7.31 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.60 (1H, d J = 7.6 Hz),
 7.71 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.01-8.03 (2H, m), 8.83 (1H, s),
 9.01 (1H, d, J = 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 336 (MH $^+$)

HPLC = 97.7%

Ejemplo 6: 3-nitro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 0.137 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-fenil-propenona
 disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se mantienen a
 reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el

disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 32 mg (R= 17%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.62-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.03-8.05 (2H, m), 9.05 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.09 (1H, s).

HPLC = 85%

Ejemplo 7: 3-nitro-7-(2-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.189 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-(2-trifluorometil-fenil)-propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un

aceite que se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 134 mg (R= 56%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-(2-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 195-197 °C.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.51-7.54 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 4.4 Hz).

HPLC = 89.4%

Ejemplo 8: 3-nitro-7-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.189 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-(3-trifluorometil-fenil)-propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 131 mg (R= 54.5%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 159-161 °C.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 4.4 Hz).

5 HPLC = 88.5%

Ejemplo 9: 3-nitro-7-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

10 0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.189 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-(4-
trifluorometil-fenil)-propenona disueltos en 6 ml de ácido
acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas.
Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por
15 destilación a presión reducida y sobre el residuo
resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de
disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las
dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10
20 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un
aceite que se cromatografía sobre silica gel utilizando
diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 168 mg
(R= 70%) en forma de un sólido blanco amarillento que
25 corresponde a la 3-nitro-7-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 191-193 °C

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8 Hz), 8.84 (1H, s),
30 9.02 (1H, d, J = 4.4 Hz).

HPLC = 86.9%

Ejemplo 10: 7-Furan-2-il-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.129 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-furan-2-il-
propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se
mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este
tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión
reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de
diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato
sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con
10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se
lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato
de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad
conduce a un aceite que se cromatografía sobre silica gel
utilizando diclorometano/metanol como eluyente y
obteniéndose 152 mg (R= 85%) en forma de un sólido blanco
amarillento que corresponde a la 7-furan-2-il-3-nitro-
pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 235-237 °C.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (1H, dd, J = 4.8 y 1.6 Hz),
7.64 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.26
(1H, d, J = 3.2 Hz), 8.87 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 4.8 Hz).
HPLC = 93.2%

Ejemplo 11: 3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.142 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-tiofen-2-il-
propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se
mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este
tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión
reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de
diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato

sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 91 mg (R= 47%) y que corresponde a la 3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 235-237 °C.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (1H, dd, J= 3.6 y 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 5 y 1.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 4 y 1.2 Hz), 8.90 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.91 (1H, s).
MS (ES) m/z = 247 (MH+)
HPLC = 93.3%

Ejemplo 12: 3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.138 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-piridin-2-il-propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 45 mg (R=

24%) y que corresponde a la 3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (1H, dd, J= 4.8 y 2.4 Hz),
7.98 (1H, t, J= 7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.86
(1H, d, J= 4.8 Hz), 8.89 (1H, s), 8.95 (1H, d, J= 8 Hz),
9.06 (1H, d, J= 4 Hz).

MS (ES) m/z = 242 (MH⁺)

HPLC = 98.4%

Ejemplo 13: 3-nitro-7-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]
pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.138 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-
propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se
mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este
tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión
reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de
diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato
sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con
10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se
lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato
de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad
conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da
un sólido de una coloración amarillenta que pesa 99 mg (R=
47%) y que corresponde a la 3-nitro-7-piridin-3-il-
pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 302-303 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.69 (1H, m), 7.78 (1H, d,
J= 4.4 Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.81 (1H, dd, J= 4.8 y 1.6
Hz), 9.01 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.11 (1H, s), 9.16 (1H, dd,
J=2.4 y 0.8 Hz).

HPLC = 94.1%

Ejemplo 14: 3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]
pirimidina

5

10

15

20

0.105 g (0.82 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.144 g (0.82 mmoles) de 3-dimetilamino-1-piridin-4-il-
propenona disueltos en 8 ml de ácido acético glacial se
mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este
tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión
reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de
diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato
sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con
10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se
lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato
de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad
conduce a un aceite que se cromatografía sobre sílica gel
utilizando diclorometano/metanol como eluyente y
obteniéndose 68 mg (R= 34%) en forma de un sólido
amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-piridin-4-il-
pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 241-244 °C

25

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.7 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.98-
8.00 (2H, m), 8.84-8.86 (2H, m), 9.10 (1H, d, J = 4.4 Hz),
9.11 (1H, s).

MS (ES) m/z = 242 (MH $^+$)

HPLC = 83.6 %

Ejemplo 15: N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida

0.0086 g (0.068 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
5 0.02 g (0.068 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-metansulfonamida disueltos en 1.5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo
10 resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
15 La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 15 mg (R= 61%) correspondiente a la N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

20 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.23 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.96 (3H, s), 3.83 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 4.4 Hz).

25 MS (ES) m/z = 362 (MH $^+$)

HPLC = 92.1%

Ejemplo 16: N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

30 0.1 g (0.79 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.305 g (0.068 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-

propenil]fenil]-N-etil-4-metoxi-bencenosulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 117 mg (R= 33%) correspondiente a la N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida. m.p. 209-211 °C.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.59 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.83 (1H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8 Hz), 7.78 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8 Hz), 9.05 (1H, d, J = 4.4 Hz) 9.06 (1H, s).
HPLC = 90.4%

Ejemplo 17: N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida

0.121 g (0.958 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.340 g (0.958 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de

disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 150 mg (R= 38%) correspondiente a la N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida. m.p. 189-191 °C.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.01 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.62 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.36(1H, d, J= 7.2 Hz), 7.57 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60-7.64 (5H, m) 7.71-7.73 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.07 (1H, s).

HPLC = 98.9%

Ejemplo 18: N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida

0.076 g (0.60 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.160 g (0.60 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-metansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un

aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 107 mg (R= 54%) correspondiente a la N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida

5

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.31 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.64-7.65 (2H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.99 (1H, d, J = 4.8 Hz).

MS (ES) m/z = 348 (MH $^+$)

10

HPLC = 91.7%

Ejemplo 19: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

15

0.049 g (0.38 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.160 g (0.52 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-4-metoxi-

bencenosulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas.

20

Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo

resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las

dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de

25

diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.

La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 90 mg (R= 49%) y que

30

corresponde a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida. m.p. 189-190 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.82 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.26-1.33 (4H, m), 3.54 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.05 (1H, s).

MS (ES) $m/z = 482$ (MH $^+$)

HPLC = 98.4%

10 **Ejemplo 20:** N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida

0.067 g (0.52 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.210 g (0.52 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 139 mg (R= 57%) y que corresponde a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida. m.p. 184-185 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.84 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.32-1.37 (2H, m), 3.50 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.53 (2H, d, $J =$

6.8 Hz), 7.58 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.05 (1H, s).

MS (ES) m/z = 468 (MH⁺)

5 HPLC = 98.9 %

Ejemplo 21: N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

10 0.027 g (0.21 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.80 g (0.21 mmoles) de N-metil-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se
15 elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10
20 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 50 mg (R= 53%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-
25 4-metoxi-bencenosulfonamida. m.p. 205-206 °C

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.15 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.36 (1H, d J= 7.2 Hz), 7.49 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.59 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.96 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.07 (1H, s).

30

MS (ES) m/z = 440 (MH⁺)

HPLC = 97%

Ejemplo 22: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]
pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida

0.103 g (0.80 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.31 g (0.52 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-
1-oxo-2-propenil]fenil]-bencenosulfonamida disueltos en 5
ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante
8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina
por destilación a presión reducida y sobre el residuo
resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de
disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las
dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10
ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un
aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de
una coloración amarillenta que pesa 185 mg (R= 51%) y que
corresponde a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida. m.p. 159-160
°C.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.82 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.26-
1.33 (4H, m), 3.57 (2H, t, J= 6.4 Hz), 7.38 (1H, d J= 8
Hz), 7.55 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.59-7.63 (5H, m), 7.70-7.72
(1H, m), 7.75 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 8 Hz), 9.03 (1H, d,
J= 4.8 Hz), 9.05 (1H, s).

MS (ES) m/z = 452 (MH⁺)

HPLC = 100%

Ejemplo 23: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida

0.117 g (0.91 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 5 0.340 g (0.91 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el
 10 residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
 15 La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 154 mg (R= 39%) y que corresponde a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida. m.p. 154-156°C.

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.84 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.3-1.39 (2H, m), 3.53 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.38 (1H, d J= 8 Hz), 7.56 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60-7.64 (5H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 8.4 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.06 (1H, s).

MS (ES) m/z = 438 (MH $^+$)

HPLC = 100%

Ejemplo 24: N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida

30 0.78 g (0.61 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.21 g (0.52 mmoles) de N-metil-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-

propenil]fenil]-bencenosulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 108 mg (R= 43%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida. m.p. 177-179 °C.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.19 (3H, s), 7.39 (1H, d, J= 8 Hz), 7.57-7.63 (6H, m), 7.71 (1H, t, J= 6.8 Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, d, J= 8 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.07 (1H, s).

MS (ES) m/z = 409 (MH $^+$)

HPLC = 98.2%

Ejemplo 25: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida

0.078 g (0.61 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.19 g (0.61 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml

de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 118 mg (R= 53%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida. m.p. 165-167°C

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.42-1.47 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.09 (1H, s), 9.10 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.14 (1H, s).

MS (ES) m/z = 376 (MH $^+$)

HPLC = 98.3%

Ejemplo 26: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida

0.079 g (0.61 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.20 g (0.61 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-metansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un

aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 135 mg (R= 56%) correspondiente a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

5 m.p. 153-155°C

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.84 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.28-1.39 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.07 (1H, s), 9.07 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.09 (1H, s).

MS (ES) m/z = 390 (MH $^+$)

HPLC = 95.1%

Ejemplo 27: 1-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona

15

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.202 g (0.78 mmoles) de 1-[3-(3-dimetilamino-acrilóil)-fenil]-pirrolidin-2-ona disueltos en 8 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que se cromatografía sobre sílica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 73 mg (R= 29%) en forma de un sólido amarillento que corresponde a la 1-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona. m.p. 226-228°C.

20

25

30

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 2.21-2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3.94 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.6 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.72-7.77 (2H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

5 MS (ES) $m/z = 324$ (MH $^+$)

HPLC = 100%

Ejemplo 28: Comprimidos de 5 mg

Compuesto del Ejemplo 1	5.0	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Croscaramelosa sódica	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Polisorbato 80	1.0	mg
Lactosa	75.0	mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3.0	mg
Polietilenglicol 4000	0.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	125.0	mg

10

Ejemplo 29: Cápsulas de 10 mg

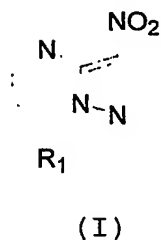
Compuesto del Ejemplo 1	10.0	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Crospovidona	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Laurilsulfato sódico	1.5	mg
Lactosa	77.0	mg
Gelatina	28.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Indigotina E132	0.02	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0	mg

Ejemplo 30: Gotas orales

Compuesto del Ejemplo 1	0.5	g
Propilenglicol	10.0	g
Glicerina	5.0	g
Sacarina sódica	0.1	g
Polisorbato 80	1.0	g
Esencia de limón	0.2	g
Etanol	25.0	mL
Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

REIVINDICACIONES

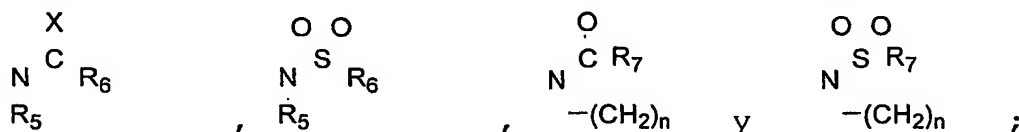
1) - Un compuesto de formula (I):



donde

R_1 se selecciona entre fenil, piridil, pirimidinil, triazinil, N-óxido-piridil, tienil, furanil, tiazolil y oxazolil, estando cada R_1 opcionalmente sustituido con un grupo R_2 ;

R_2 se selecciona entre alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$), alquenil($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinil($\text{C}_2\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), CF_3 , CN, $\text{SO}_2\text{-R}_3$, NO_2 , NH-R_3 , NR_3R_4 , COR_5 , CO-NHR_5 , COOR_5 ,



R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$), aril y heteroaril;

R_5 se selecciona entre hidrógeno, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenil($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinil($\text{C}_2\text{-C}_6$) y cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$);

R_6 se selecciona entre alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{N(dialquil}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-O-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-NH-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-N(dialquil}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

R_7 se selecciona entre hidrógeno, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_6$), aril y heteroaril sustituido o no;

R_8 se selecciona entre hidrógeno, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$), CF_3 , CN, CO-R_9 y $\text{SO}_2\text{-R}_9$;

R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), fenil, fenil sustituido y heteroaril sustituido o no;

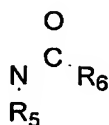
X es O, S o NR_8 ; y

n es un entero de 0 a 3 inclusive;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
donde R_1 es:

10



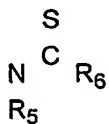
y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

15

3) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2
donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R_6 se
selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-
20 metoxi-fenil.

4) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
donde R_1 es:

25



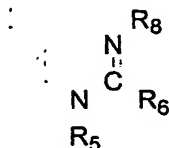
y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

30

5) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4
donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R_6 se

selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil

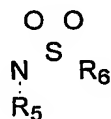
6) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
donde R_1 es:



10 y donde R_5 , R_6 y R_8 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

7) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6
donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-
15 propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; R_6 se selecciona
entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-
fenil; y R_8 se selecciona entre hidrógeno, metil y CN.

8) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
20 donde R_1 es:

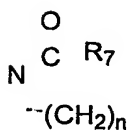


25 y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

9) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8
donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-
30 propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R_6 se
selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-
metoxi-fenil.

10) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
donde R_1 es:

5



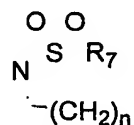
y donde n y R_7 tienen los significados definidos en la
fórmula (I).

10

11) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10
donde n es 1 y R_7 es hidrógeno.

15

12) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
donde R_1 es:



20

y donde n y R_7 tienen los significados definidos en la
fórmula (I).

25

13) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12
donde n es 1 y R_7 es hidrógeno.

30

14) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
donde R_1 se selecciona entre fenil, 2-trifluorometilfenil,
3-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, furan-2-il,
tiofen-2-il, piridin-2-il, piridin-3-il y piridin-4-il.

15) - Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida;

N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-acetamida;

N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida; y

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(2-propinil)-acetamida.

16) - Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida;

N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida;

N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida;

N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida;

N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida;

N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida;

5 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida; y

N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

10 17) - Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 y 11, donde dicho compuesto es:

1-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona.

15 18) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

3-nitro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

20 3-nitro-7-(2-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

25 7-furan-2-il-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

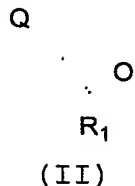
3-nitro-7-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina; y

3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

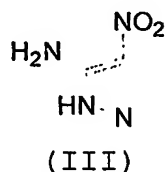
30

19) - Un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables

según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción del intermedio (II):



donde R₁ tiene igual significado que en (I) y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado entre N(dialquil(C₁-C₆)), alquiltio(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆), con 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III):



y opcionalmente, tratamiento de los compuestos de la reivindicación 1 en forma de base libre con un ácido para formar la sal correspondiente.

20) - Un procedimiento tal como el que se reivindica en la reivindicación 19 caracterizado porque se utiliza el intermedio de fórmula (II) donde Q se selecciona entre dimetilamino, metiltio y metoxi.

21)- Un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

22) Un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad α1 del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a

dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

5 23)- Un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10 24) - Un método para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

15 25) - Un método para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

20 26) - Un método para el tratamiento o la prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

25 27) - Un método para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

30 28) - Un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

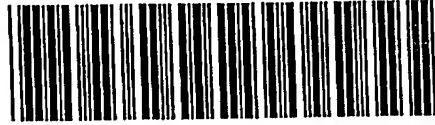
29) - Un método para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

5 30) - Un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10 31) - Un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

15 32) - Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

PCT/EP2004/008207 *ACE*



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.